

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-342167

(P 2 0 0 3 - 3 4 2 1 6 7 A)

(43)公開日 平成15年12月3日(2003.12.3)

| (51) Int. Cl. | 識別記号 | F I | テ-マコト (参考) |
|---------------|------|-----------|------------|
| A61K 9/10 | | A61K 9/10 | 4C076 |
| 9/19 | | 9/19 | 4C086 |
| 31/437 | | 31/437 | |
| 47/34 | | 47/34 | |
| 47/42 | | 47/42 | |

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全8頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-150885(P 2002-150885)

(22)出願日 平成14年5月24日(2002.5.24)

(71)出願人 597144679
ナノキャリア株式会社
千葉県柏市柏の葉5丁目4番地6
(72)発明者 東 壮平
東京都中野区東中野1-8-14
(72)発明者 長崎 尚子
茨城県守谷市けやき台3-5-17
(72)発明者 小川 泰亮
京都府乙訓郡大山崎町字大山崎小字谷田77
-42
(74)代理人 100060782
弁理士 小田島 平吉 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】カンプトテシン誘導体の製剤およびその調製方法

(57)【要約】

【課題】 カンプトテシン誘導体の水可溶性製剤の提供。

【解決手段】 親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなり、疎水性セグメント中の一部の繰り返し単位の側鎖にカルボキシル基を有するブロックコポリマーを行い、その形成するポリマーミセル内にカンプトテシン誘導体を封入させた薬物含有ポリマーミセルを含む組成物、ならびにその製造方法。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カンプトテシン誘導体を封入したポリマー・ミセルを含有する組成物であって、ポリマー・ミセルが親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなるブロックコポリマーであり、そして疎水性セグメントがその繰り返し単位の一部の側鎖にカルボキシル基を有するものである組成物。

【請求項2】 ブロックコポリマーが、ポリ(エチレングリコール)からなる親水性セグメントとポリ(β -アルキルアスパルテート-コーアスパラギン酸)、ポリ(β -アラルキルアスパルテート-コーアスパラギン酸)、ポリ(γ -アルキルグルタメート-コーグルタミン酸)、ポリ(γ -アラルキルグルタメート-コーグルタミン酸)、ポリ(β -アラルキルアスパルタミド-コーアスパラギン酸)およびポリ(γ -アラルキルグルタミド-コーグルタミン酸)からなる群より選ばれる請求項1記載の組成物。

【請求項3】 カンプトテシン誘導体が、カンプトテシン骨格の5-、7-、9-、10-および11位から選ばれる1もしくは2以上の位置にアミノ基、モノーもしくはジ置換アミノ基を担持する側鎖を有する請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】 カンプトテシン誘導体が水溶性である請求項3記載の組成物。

【請求項5】 カンプトテシン誘導体がトポテカンである請求項4記載の組成物。

【請求項6】 組成物を水性希釈液で再構成した場合、存在するポリマー・ミセルの実質的にすべてが孔径0.2 μm の除菌フィルターを通過する凍結乾燥物である請求項1～5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】 糖類およびポリエチレングリコールからなる群より選ばれる助剤をさらに含んでなる請求項6記載の組成物。

【請求項8】 親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなるブロックコポリマーおよびカンプトテシン誘導体を揮散性の有機溶媒に分散溶解して溶液を形成した後、該有機溶媒を除去し、こうして得られる残存物を水と一緒にし、次いで該残存物が水に溶解するのに十分な時間、適当な温度で攪拌することを特徴とするカンプトテシン誘導体を封入したポリマー・ミセルを含有する組成物の製造方法。

【請求項9】 適当な温度が使用する有機溶媒の凝固点を超えて30℃以下である請求項8記載の方法。

【請求項10】 該残存物が水に溶解するのに十分な時間攪拌して得られる水溶液を除菌濾過する工程をさらに含んでなる請求項8または9記載の方法。

【請求項11】 除菌濾過に先立って、糖類およびポリエチレングリコールからなる群より選ばれる助剤を含む水溶液を調製する工程をさらに含んでなる請求項10記載の方法。

【請求項12】 水溶液を凍結乾燥する工程をさらに含んでなる請求項8～11のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

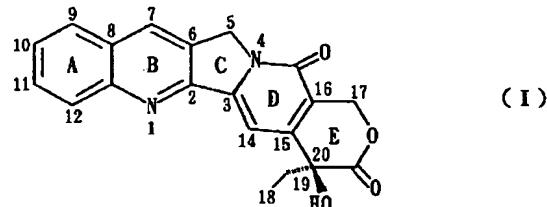
【発明の属する技術分野】 本発明は、有効成分として天然のアルカロイドであるカンプトテシンの誘導体を含有する医薬製剤およびその製造方法に関する。より具体的には、この医薬製剤は有効成分をポリマー・ミセル中に封入した形態で含んでなる。

【0002】

【従来の技術】 カンプトテシンは、下記式(I)で示されるとおり、キノリン(AおよびB)環を含んでなり、この環にピロリジン環(C)が縮合し、このC環に α -ピリドン環(D)が縮合し、このD環にラクトン環(E)がさらに縮合した縮合環系を有するアルカロイドである。

【0003】

【化1】



【0004】 (なお、上式中の数字は、通常付される各原子の位置番号であり、本明細書でカンプトテシン誘導体を表示する際に用いる位置番号は、特記しない限り、上記位置番号による。)

カンプトテシンはトポイソメラーゼI阻害剤および強力な抗腫瘍剤であるが、生理学的に許容されうる水性媒体には本質的には不溶性である。したがって、抗腫瘍剤の好ましい剤型の一つである非経口投与(皮下、筋肉内、血管内、腹腔内等の経口以外の薬物投与)にカンプトテシンまたは水不溶性のカンプトテシン誘導体を適用するために、例えば、薬物をリポソーム内に封入する(特表第2001-524512号参照)もしくは薬物とリン脂質との複合体を形成する(例えば、特表平10-507454号(WO 96/11669に対応)参照)

か、またはポリマー・ミセル内に封入する(例えば、特開平11-335267号公報参照)か或いは、カンプトテシンそれ自体を、そのラクトン環(E)を開環することなく、水溶性にする誘導体が提案されている(例えば、米国特許第4,943,579号、同第4,473,692号、同第4,545,880号、欧州特許出願公開第321122号、特開平5-222048号、特表平8-509740号(WO 94/25466に対応)、特表平8-50221号(WO 94/11377に対応)等参照)。例えば、特開平11-335267号公報によれば、ポリ(アルキレンオキシド)を含んでなる

親水性セグメントとポリ(β -ベンジルアスパルテート

-コーグルタミン酸または- β -アルキルアスパルテート) を含んでなる疎水性セグメントからなるブロックコポリマーが形成するポリマーミセル中にカンプトテシンを封入された薬物含有ポリマーミセルが記載されており、そしてブロックコポリマーとして特に好ましいものとしては、疎水性セグメントが β -中級ないし高級アルキルアスパルテート- α - β -ベンジルアスパルテート) からなるものが挙げられている。そして、このような薬物含有ポリマーミセルは水に対して可溶化されることも記載されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記のリン脂質複合体または薬物含有ポリマーミセルのある組成物、また、カンプトテシンの水溶性誘導体のある化合物は、非経口投与用製剤で使用しうるが、さらに、薬物の安定性が高められ、かつ、薬物を含有する組成物の水溶性が向上した製剤(または組成物)を提供することのニーズは依然として存在するであろう。本発明の目的はこのようなニーズに応える組成物およびその都合のよい製造方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、遊離の塩基形態(酸付加塩の形態でない)で水溶性であるカンプトテシン誘導体であっても、親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなり、該疎水性セグメントがその繰り返し単位の一部の側鎖にカルボキシル基を有するブロックコポリマーに由来するポリマーミセルに該カンプトテシン誘導体を封入した薬物含有ポリマーミセルは、該誘導体の水可溶化をさらに促進し、そして該誘導体を安定化しうることを見出した。また、一定の水不溶性ないしは水難溶性、低～中程度の水溶性のカンプトテシン誘導体(カンプトテシンを包含する)も、水溶性カンプトテシン誘導体を封入した薬物含有ポリマーミセルと同様に、水可溶化でき、そして安定性が高まることも見出した。

【0007】したがって、本発明によれば、カンプトテシン誘導体を封入したポリマーミセルを含有する組成物であって、ポリマーミセルが親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなるブロックコポリマーに由来し、そして疎水性セグメントがその繰り返し単位の一部の側鎖にカルボキシル基を有するものである組成物が提供される。好ましい態様の組成物として、組成物を水性希釈液で再構成した場合、存在するポリマーミセルの実質的にすべてが孔径0.22μmの除菌フィルターを通過する凍結乾燥物の形態にある前記組成物が提供される。

【0008】また、別の態様の本発明として、上記の組成物を都合よく製造する方法、具体的には、親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなり、該疎水性セグメントがその繰り返し単位の一部の側鎖にカルボキシル基を有するブロックコポリマーおよびカンプトテシン誘

導体(遊離の塩基形態にある)を揮散性の有機溶媒に分散溶解して溶液を形成した後、該有機溶媒を除去し、こうして得られる残存物を水と一緒にし、次いで該残存物が水に溶解するのに十分な時間、適当な温度(例えば、30℃以下)で攪拌することを特徴とするカンプトテシン誘導体を封入したポリマーミセルを含有する組成物の製造方法も提供される。

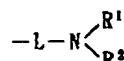
【0009】

【発明の実施の形態】本発明で用いることのできるカンプトテシン誘導体は、上記の式(I)で示されるカンプトテシンそれ自身および本発明の目的(殊に、薬物の安定性を高め、薬物を含有する組成物の水溶性もしくは薬物の水に対する可溶化を向上せしめる)を達成しうるすべてのカンプトテシン誘導体を包含する。このような誘導体は文献公知であるか否かを問わない。限定されるものでないが、文献公知のカンプトテシン誘導体としては、上述した、米国特許第4,943,579号、同4,473,692号、同4,545,880号、歐州特許出願公開第321122号、特開平5-222048号、特表平8-509740号(WO 94/25466に対応)、特表平8-50221号(WO 94/11377に対応)、を初め、その他、特開平4-139187号、特開平4-139188号、特開平5-279370号、特表平8-505626号、特表平8-509244号、特表平10-503525号、特開平11-140085号、特表2001-506270号、特表2001-506282号、等に記載される誘導体、並びにそれらの類似体が挙げられる。

【0010】本発明に従えば、これらの誘導体、それらの類似体のうち、カンプトテシン骨格の5-, 7-, 9-, 10-および11位から選ばれる1もしくは2以上の位置にアミノ基、モノーもしくはジ置換アミノ基(ジ置換基が一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、環を形成する場合も包含する)を担持する側鎖を有する誘導体が都合よく用いられる。限定されるものでないが、このような側鎖は、具体的には次の式で表すことができる基が好ましい。

【0011】

【化2】



【0012】式中、Lは上記位置でカンプトテシン骨格とアミノ基を連結する二価の基、例えば、C₁₋₁アルキレン、エステル結合(-O-C(=O)-)、カルボニル(-C(=O)-)、もしくはイミノカルボニル(=C=N-H)、等、または単結合であり、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、C₁₋₁アルキル、C₁₋₁シクロアルキル、C₁₋₁シクロアルキルC₁₋₁アルキル、C₁₋₁アルケニル、ヒドロキシC₁₋₁アルキル、C₁₋₁アルコキシC₁₋₁アルキル、であるか、或いはR¹およびR²は、それ

らが結合している窒素原子と一緒にになって、酸素、窒素または硫黄原子1個を環原子として含んでいてもよい飽和の5ないし8員の炭素環もしくは複素環を形成してもよく、そしてこれらの環上に1個以上の同一もしくは異なる、C_{1..}アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ペリジノおよびペラジノ、等からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい。

【0013】また、このような側鎖をもたない、その他の位置には、C_{1..}アルキル、C_{1..}ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルキレンジオキシ(-O(CH₂)_mO-; mは、整数1または2を表す。)ハロゲン(フッ素、塩素、臭素)等が置換していてもよい。

【0014】このような好ましい置換基をもつカントンテシン誘導体(カントンテシンと同等かもしくはそれより高い抗腫瘍活性を有するものが多く存在する。)は、それらを実質的に遊離塩基の形態で用いると、一般に本発明に従うポリマーミセルに高含有率(限定されるものでないが、薬物含有ポリマーミセルの総重量当たり約5重量%以上、好ましくは約10重量%以上、場合によって、15重量%を超える)で安定に封入された薬物含有ポリマーミセルが提供できる。なお、上記の「実質的」にとは、酸付加塩の形態にあるものが5重量%以下、好ましくは0重量%であることを意味する。さらに、このような薬物含有ポリマーミセルは、カントンテシン誘導体それ自体が仮に水難溶性であっても、それらを強く可溶化し、みかけ上、水溶性となる。「みかけ上」というのは、ポリマーミセルがあたかも完全に溶解したかのごとく、分散している状態をも包含することを意味するために用いている。なお詳細については後述するが、本発明に従えば、上記のカントンテシン誘導体が遊離塩基の形態で水溶性(本発明に関して、「水溶性」とは25℃の水1ml当たり薬物が0.5mg以上溶解する場合を称している)である場合であっても、上述したように高含有量の安定な薬物含有ポリマーミセルを提供でき、カントンテシン誘導体は水可溶化がさらに促進される。

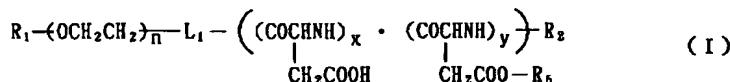
【0015】特に、好ましく使用できるカントンテシン誘導体としては、限定されるものでないが、9-N,N-ジメチルエチル-10-ヒドロキシカントンテシン(トポテカン)、N-デスマチルトポテカン、7-エチル-10-[1-(4-ペリジノ)ペリジノ]カルボニルオキシカントンテシン、7-エチル-9-(N-メチル-N-フェニル)アミジノカントンテシン、等が挙げられる。

【0016】以上のような薬物含有ポリマーミセルを形成するのに用いることのできるポリマーは、親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなるブロックコポリマーであり、そして疎水性セグメントがその繰り返し単位の一部の側鎖にカルボキシル基を有するものである。ここで「一部の側鎖」にいう一部とは、疎水性セグメントを構成する全繰り返し単位の5~95%、好ましくは

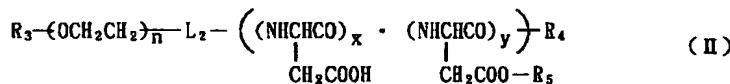
10~90%、より好ましくは30~70%を側鎖にカルボキシル基を有する繰り返し単位が占めることを意味する。これらのブロックコポリマーは、本発明の目的に沿うものであれば、いかなる親水性セグメントといかなる疎水性セグメントとを含むものであってもよいが、具体的には、次のようなものを包含する。

【0017】限定されるものでないが、親水性セグメントとしては、ポリ(エチレングリコール)[またはポリ(エチレンオキシド)]、ポリサッカライド、ポリ(ビニルビロリド)、ポリ(ビニルアルコール)等に由来するものが挙げられる。ここでポリサッカライドとしては、デンプン、デキストラン、フルクタン、ガラクタン等が挙げられる。これらのうち、ポリ(エチレングリコール)セグメントは片末端に種々の官能基を有するものが提供されており、また、セグメントの大きさも制御されたものが容易に利用できることから、好ましい。他方、限定されるものでないが、疎水性セグメントとしては、ポリ[(メタ)アクリル酸アルキル-コ-(メタ)アクリル酸]、ポリ(β-アルキルアスパルテート-コ-アスパラギン酸)、ポリ(β-アラルキルアスパルテート-コ-アスパラギン酸)、ポリ(γ-アルキルグルタメート-コ-グルタミン酸)、ポリ(γ-アラルキルグルタメート-コ-グルタミン酸)、ポリ(β-アルキルアスパルタミド-コ-アスパラギン酸)およびポリ(γ-アラルキルグルタミド-コ-グルタミン酸)を挙げができる。本発明で用いることのできるブロックコポリマーは、上記の親水性セグメントと疎水性セグメントからなり、水性媒体(例えば、水または緩衝化された水もしくは水混和性溶媒、メタノール、アセトン、ジナチュラセトアミド、ポリエチレングリコール、糖類、等を含有する水性溶液)中でポリマーミセルを形成しうる、それぞれの分子量を有するセグメントの組み合わせからなるすべてを挙げができるが、好ましくは、親水性セグメントがポリ(エチレングリコール)からなり、疎水性セグメントが上記のポリ(アミノ酸誘導)からなるものである。なお、上記各セグメント中におけるアルキルおよびアラルキルは、それぞれ以下の意味を有する。アルキルとしては、C_{1..}-C_{11..}の直鎖もしくは分岐のアルキルであり、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル等の低級アルキル、さらに炭素数の多い中級アルキル、また、テトラデシル、ヘキサデシル、オクトデシル、ドコサニル等が挙げられる。これらの基は、場合により、1以上のハロゲン(例えば、フッ素、塩基、臭素)で置換されていてもよく、また、中~高級アルキルにあっては、1個の水酸基で置換されていてもよい。アラルキルとしては、フェニル-C_{1..}-C_{11..}アルキル、例えばベンジルを挙げることができ、場合によって、ベンゼン環上で1~3個のハロゲンまたは低級アルキルによって置換されていてもよい。

【0018】このような置換基をもつポリ(アミノ酸誘導体)セグメントは、それ自体公知の、例えば、ポリ(β -ベンジルアスパルテート)またはポリ(γ -ベンジルグルタメート)のベンジル基を相当するアルコールまたはアミンによるエステルまたはアミドに交換し、次いで部分加水分解によって、所望の割合でカルボキシル基を側鎖にもつ疎水性セグメントにすることができる。部分加水分解の程度は上述した割合で側鎖にカルボキシル基を有する繰り返し単位が占めるようにする。アスパラギン酸、グルタミン酸は、いずれかの光学活性型ものであるか、それらの混合物であることができる。以上



または



【0021】上記各式中 R_1 および R_3 は、それぞれ独立して、水素原子または保護されていてもよい官能基が置換したもしくは未置換低級アルキル基を表し、 R_2 は水素原子、飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_4$ 脂肪族カルボニル基またはアリールカルボニル基を表し、 R_4 は水酸基、飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_4$ 脂肪族オキシ基またはアリール-低級アルキルオキシ基を表し、 R_5 はフェニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはベンジル基を表し、 L_1 および L_2 は、それぞれ独立して連結基を表し、 n は 10 ~ 2500 の整数であり、 x および y は、同一もしくは異なり、それらの合計が 10 ~ 300 となる整数であり、そして x 対 y が 7 : 3 ~ 1 : 3 の範囲内にあり、かつ x および y は、それぞれランダムに存在する。保護されていてもよい官能基としては、ヒドロキシル基、アセタール、ケタール、アルデヒド、糖残基等が挙げられる。 R_1 および R_3 が保護されていてもよい官能基が置換した低級アルキル基を表す場合の親水性セグメントは、例えば、WO 96/33233、WO 96/32434、WO 97/06202 に記載の方法に従うことができる。

【0022】連結基は、主として、ブロックコポリマーの製造方法により変化しうるので限定されるものでないが、具体的なものとしては、 L_1 が $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-O-Z-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-Z-S-Z-$ および $-OCO-Z-NH-$ (ここで、Z は独立して $C_1 \sim C_4$ アルキレン基である。) からなる群より選ばれ、 L_2 が $-OCO-Z-CO-$ および $-NHCO-Z-CO-$ (ここで、Z は $C_1 \sim C_4$ アルキレン基である。) からなる群より選ばれる基を挙げることができる。

【0023】本発明に従う、親水性セグメントと疎水性セグメント (本明細書では、ポリ(エチレングリコ

の親水性セグメントと疎水性セグメントは、それ自体既知の連結基、例えば、エステル結合、アミド結合、イミノ基、炭素-炭素結合、エーテル結合等を介して連結されうる。

【0019】特に、製造容易であり、本発明で都合よく使用できるブロックコポリマーとしては、下記式 (I) および (II) で示すことのできるものを挙げができる。

【0020】

10 【化3】

10

ル) 等のセグメントに比べて親水性が低いとの観点から「疎水性」と称している) を含んでなるブロックコポリマーは、水性媒体中で会合した分子集合体であるポリマーミセルを形成することができるものである。このようなブロックコポリマーはカンプトテシン誘導体の共存する水性媒体中で薬物を疎水性セグメントからなるコア領域に主として含み、親水性セグメントからなるシェルにより取り囲まれた形態の薬物封入 (または含有) ポリマーミセルを提供する。通常、親-疎水性ブロックコポリマーを用いて水性媒体中で薬物含有ポリマーミセルを形成する場合は、水難溶性薬物と疎水性セグメントとの疎水性-疎水性相互作用 (疎水性結合) を介して、初めて薬物がポリマーミセル内に効率よく封入されると当業者に理解されているが、本発明に従えば、驚くべきことに、仮にカンプトテシン誘導体が水溶性である場合でも、特に、上述のようなアミノ基、モノ-もしくはジ置換アミノ基をカンプトテシン骨格の側鎖に有するものはポリマーミセル内に効率よく封入される。したがって、上述したとおり、本発明の薬物含有ポリマーミセルは、薬物が上述のような水溶性カンプトテシン誘導体であっても、薬物含有ポリマーミセルの総重量当たり 5 ~ 15 重量%、または 15 重量% を越える割合で薬物を封入したポリマーミセルが提供できる。

【0024】このような薬物含有ポリマーミセルは後述するもう一つの態様の本発明であるその製造方法により都合よくポリマーミセルの粒径が調節できる。したがって、本発明によれば、それらの平均粒径が 0.22 μm 未満で、そして必要により粒度分布も極めて狭い薬物含有ポリマーミセルが提供できる。このような薬物含有ポリマーミセルは、それらを含む水性溶液を例えば、除菌フィルターで濾過した場合でも、濾過されないものが殆ど零か、全く存在しないので効率よく、例えば、

50

非経口剤用液状組成物が提供できる。

【0025】このような液状組成物は、必要により、糖類およびポリエチレングリコールからなる群より選ばれる助剤を含むことができる。このような助剤は薬物含有ミセル、場合によってはカンプトテシン誘導体それ自体の安定性を高め、また、凍結乾燥物としたときはポリマーミセル相互間の凝集を防止する作用もある。したがって、本発明に従う組成物は凍結乾燥した形態でも提供される。糖類およびポリエチレングリコールは、上記の作用を奏するものであればいかなるものであってもよく限定されるものでないが、それぞれ、糖類としてマルトース、トレハロース、キシリトール、グルコース、スクロース、フルクトース、ラクトース、マンニトールおよびデキストリンを挙げられ、そしてポリエチレングリコールとして分子量約1000～約35000のポリエチレングリコール、例えば、医薬製剤用のものとして入手できる各種のマクロゴールが挙げられる。

【0026】以上のごとき本発明の組成物は、下記の製造方法によって効率よく製造できる。したがって、本発明によれば、親水性セグメントと疎水性セグメントを含んでなるブロックコポリマーおよびカンプトテシン誘導体を揮散性の有機溶媒に分散溶解して溶液を形成した後、該有機溶媒を除去し、こうして得られる残存物を水と一緒にし、次いで該残存物が水に溶解するのに十分な時間、適当な温度で搅拌することを特徴とするカンプトテシン誘導体を封入したポリマーミセルを含有する組成物の製造方法も提供される。

【0027】上記の本発明方法では、ブロックコポリマーと薬物を揮散性の有機溶媒に分散溶解する。分散溶解するとは、溶質たるブロックコポリマーと薬物とを完全に溶解した状態だけでなく、可溶化され、例えば、ポリマーミセルとして分散している状態にすることを意味する。また、本明細書で溶液という場合、上記のような分散状態をも包含することがあることに注意されたい。このような目的で使用することのできる溶媒としては、該目的を達成できるものであれば、いかなる溶媒であってもよいが、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトン、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等のある程度の極性を有し、常温で揮散性（すなわち、気化する傾向）を有するものを挙げることができる。上記分散溶解は、薬物の特性で加熱することが可能であれば、溶媒の沸点まで加熱してよいが、常温以下、溶媒の凝固点を超える温度で溶質を均質搅拌することにより実施する。

【0028】こうして溶液を形成した後、必要により減圧下で溶媒を蒸発除去する。本発明では、溶媒は必ずしも完全に除去する必要はないが、溶媒除去後の残存物がペースト状ないし固形状を保つようになればよい。しかし、その後得られる薬物封入ポリマーミセル含有水性溶

液をそのまま注射剤とする場合には、溶媒は実質的に完全に除去されることが好ましい。

【0029】次に、ペースト状ないしは固形状の残存物を水と一緒にし（残存物に水を加えるか、または水に残存物を加えてもよい）、30℃以下、好ましくは25℃以下、より好ましくは10℃または5℃以下の温度で搅拌する。

【0030】処理温度が、60℃を越えると、薬物含有ポリマーミセルは、それらの平均粒径が220nmを越

10えるものが製造でき、上述のような除菌濾過を必要としない場合は、これらのポリマーミセルを含む組成物も有用である。この搅拌中に、必要により、超音波をかけてもよい。この搅拌は、ブロックコポリマーと薬物とからなる残存物が、ほぼ完全に可溶化されるのに十分な時間行われる。ポリマーの種類および薬物の種類によって可溶化される時間は変動するので限定されないが、一般的に、5時間以上、24時間以内の搅拌時間が好ましいであろう。残存物と水の量比は、1:10～1:300であることができる。

【0031】こうして、水溶液中には、薬物封入ポリマーミセルが形成され、可溶化された状態で存在する。本発明方法に従う、例えば、後述の実施例1によれば、薬物封入ポリマーミセルは、ダイナミック光散乱光度計（大塚電子（株）、DL-S-7000DH型）で測定したところ、平均粒子径が約48.4nmであった。

【0032】孔径0.22μmのフィルターは、通常、非経口剤（静脈注射用、動脈注射用、筋肉注射用、腹腔内注射用、等）の調製に際して、使用されることが周知である。上記薬物封入ポリマーミセル水溶液は、0.2

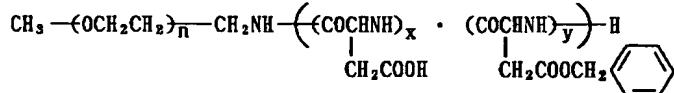
30μmのフィルターを用いて除菌濾過しても、上述のとおり、30℃以下の温度で溶解処理をした場合には、極めて高収率で除菌済み薬物封入ポリマーミセル水溶液が得られることになる。すなわち、本発明によれば、注射剤が効率よく提供できる。このような注射剤は、本発明の好適な態様の一つとして、薬物封入ポリマーミセルの安定性を向上させうる助剤、各種の糖類および各種のポリエチレングリコール（商品名、マクロゴール）を、除菌濾過前の薬物封入ポリマーミセル水溶液（または水性溶液）に加える工程をさらに含んでなる方法により製造

40できる。限定されるものでないが、使用できる糖類としては、上述したとおりマルトース、トレハロース、キシリトール、グルコース、スクロース、フルクトース、ラクトース、マンニトールおよびデキストリン等が挙げられ、使用できるポリエチレングリコールとしては、分子量が約1000～約35000あって、例えば、マクロゴール1000、1540、4000、6000、20000および35000等が挙げられる。これらの助剤は、上記残存物と水と一緒にするとき、水に含めていても、あるいは残存物からの薬物封入ポリマーミセルが水中に分散溶解した後に加え、その後、全体を除菌濾

過してもよい。こうして、本発明によれば、注射剤中で薬物封入ポリマーミセルを安定化しうる助剤を注射剤に簡易、かつ、安全に加えることができる。

【0033】このような注射剤は簡易、かつ、安全に製造できるだけでなく、それらを凍結乾燥した場合には、乾燥剤を水または水性溶液を用いて薬物封入ポリマーミセル含有溶液に再分散（再溶解）または再構成するときでも、ミセル粒子間での凝集がほとんど起こらない注射液が提供できる。このような凍結乾燥処理は、該溶液を凍結した後、減圧下で溶媒を蒸去するそれ自体公知の方法を用いることができる。

【0034】凍結乾燥剤が上記のような作用効果を奏するには、凍結乾燥前の溶液における糖類は、その最終濃度が0.1～1.5重量%になるように加え、ポリエチレングリコールはその最終濃度が0.5～1.0重量%になるように加えるのがよい。通常、ブロックコポリマーと糖類またはポリエチレングリコールとの割合は、それぞれ重量で1:1～1:10または1:0.5～1:1



【0038】例1：脱塩処理

市販のトポテカンは、通常、塩酸塩として入手されるので、以下の脱塩処理を行った。

【0039】トポテカン（以下TPTと略）塩酸塩を5mg精秤し、0.5mlの1N塩酸に溶解させた。別途、陽イオン吸着性イオン交換樹脂（OASIS MC X 6cc 150mg、日本ウォーターズ）を2.0mlのメタノールと2.0mlの純水を通液し、安定化させた。その後、このイオン交換樹脂にTPT塩酸塩の1N塩酸溶液を供してTPTをイオン交換樹脂に吸着させた。このイオン交換樹脂に2.0mlの1N塩酸と2.0mlのメタノールを通液して塩化物イオンを流去した。さらに、十分量の塩基性メタノール（20%アンモニア水：メタノール=5:95, V/V）を通液することによってTPTを抽出した。回収された遊離塩基TPTの塩基性メタノール溶液からアンモニアを流去することにより、最終的にTPTのメタノール溶液を得た。NMR分析を行ったところ、ジメチルアミノメチル基由來の2.8336ppm(TPT塩酸塩)のケミカルシフトが2.3999ppm(TPT)へ移行したことが観察された。さらに元素分析を行ったところ、TPTの塩素含有率は、0.1%という値が得られた。また、日本薬局方記載の塩化物試験法に準じて塩化物の純度試験を実施したところ、TPT塩酸塩で観察された硝酸銀の沈殿がTPTでは観察されなかった。こうして、TPT塩酸塩から遊離塩基TPTが得られた。

調製例1～6：薬物含有ポリマーミセルの調製

ポリエチレングリコール-ポリ（β-ベンジル-L-アラニン）

0である。

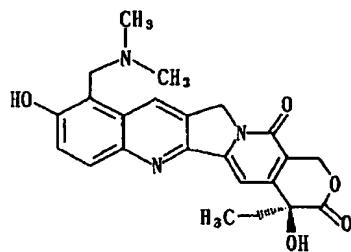
【0035】

【実施例】以下、説明を簡潔にするためにカンプトシンおよびカンプトシン誘導体として下記式で表されるトポテカンを、そして下記式で表されるブロックコポリマーを用いた例を挙げて、本発明を具体的に説明する。

【0036】

【化4】

10



【0037】

【化5】

30

スパラギン酸）ブロックコポリマー（PEG鎖分子量12000, PBLA鎖長50アミノ酸残基）のPBLA側鎖ベンジル基加水分解率50%（以下、PEG-PBLA12-50（50%P.H.）と略、または未加水分解物（以下、PEG-PBLA12-50（0%P.H.）と略）を各50mg精秤し、あらかじめ調製しておいたTPTメタノール溶液をTPT塩酸塩基として10mgに相当する量のカンプトシン、トポテカンおよび塩酸トポテカンをそれぞれを加えた。よく攪拌した後、溶液が透明になり完全に溶解後、窒素気流下でメタノールを留去し、さらに減圧下においてメタノールを除去した。得られた各薬物とPEG-PBLA12-50（50%P.H.）との混合物に純水5.0mLを加え、遮光下約4℃にて一昼夜攪拌した。その後、下層の液体を回収し、プロープ式超音波発生装置にて10分間超音波を照射した、これをシリジフィルター（Millex GS 0.22μm pore size, Millipore）を用いてろ過し、各薬物のポリマーミセル封入体水溶液を得た。

【0040】これらの水溶液を遠心機を用いて限外ろ過（Microcon YM 30, Millipore）し、得られたろ液と残液とに含まれる薬物量をそれぞれ測定した。このとき限外ろ過されなかった薬物をミセル中に封入されたものと見なしして、封入効率を算出した。それらの結果およびアルゴンレーザーを用いた動的光散乱光度計による測定により得られたポリマーミセルの平均粒子径の値を、下記表1にまとめて示す。

【0041】

【表1】

50

表1

| 調製例 番号 | PEG-PBLA | 封入効率 (%) | 平均粒径 (nm) |
|------------|------------------|-------------|--------------|
| 1. カンプトテシン | 12-50 (0% P.H.) | 4.42 | 71.00 |
| 2. カンプトテシン | 12-50 (50% P.H.) | 2.77 | 74.30 |
| 3. トボテカン | 12-50 (0% P.H.) | 16.34 | 62.90 |
| 4. トボテカン | 12-50 (50% P.H.) | 73.16 | 52.72 |
| 5. 塩酸トボテカン | 12-50 (0% P.H.) | (測定せず) | |
| 6. 塩酸トボテカン | 12-50 (50% P.H.) | 19.76 | 58.50 |

フロントページの続き

| | | | |
|---------------------------|-------|---------------|---------|
| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | マーク(参考) |
| A 6 1 P 35/00 | | A 6 1 P 35/00 | |
| 43/00 | 1 1 1 | 43/00 | 1 1 1 |

Fターム(参考) 4C076 AA16 AA29 BB11 BB12 BB15
 BB16 CC27 EE23E EE41E
 FF15 GG08
 4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA03
 MA05 MA21 MA44 MA66 NA02
 NA03 ZB26 ZC20